

Title	非電解質の生体膜透過と細胞の体積変化のダイナミクス
Author(s)	松田, 裕之; 品川, 嘉也
Citation	数理解析研究所講究録 (1989), 678: 230-254
Issue Date	1989-02
URL	http://hdl.handle.net/2433/101036
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

非電解質の生体膜透過と細胞の体積変化のダイナミクス

松田裕之・品川嘉也（日本医科大学）

1. Kedem-Kachalsky 方程式の拡張

細胞膜は基本的には脂質二重層からなり、膜の両側の浸透圧差によってグルコースなどの非電解質溶液などを透過する。生体膜は不完全半透膜であり、溶質の透過性と溶媒である水のそれは異なる。赤血球などの細胞は、細胞内より高濃度のグルコース溶液中では浸透圧差によって体積変化が生じ、同時にグルコースも透過して細胞内のグルコース濃度が変化する。その際、細胞の体積と細胞内グルコース濃度がいったん定常値より高くなったあと、再び低下して定常値に漸近することが知られている¹⁾²⁾。この現象を「超過取り込み (overshoot uptake)」現象という³⁾。この現象を記述する数学モデルを提出し、そのモデルが必要とし、かつ生理学的に検証しうる諸条件を明示することが本稿の目的である。

生体膜を透過する溶媒と溶質の量 (flux) は、通常、Kedem-Kachalsky の次のような現象論的方程式⁴⁾により記述される。

$$J_v = L_p [-\Delta P + \sigma \Delta \pi] \quad (1a)$$

$$J_s = C_m(1 - \sigma) J_v - \omega \Delta \pi \quad (1b)$$

$$\Delta \pi = RT(C_{out} - C_{in}), \quad (1c)$$

$$C_m = (C_{in} - C_{out}) / \ln(C_{in} / C_{out}), \quad (1d)$$

$$\approx (C_{in} + C_{out}) / 2$$

ここで J_v と J_s はそれぞれ膜を透過する体積流（水の流束）と溶質流（グルコースの流束）を表し（細胞内に流れ込む向きを正とする）、 L_p は透過係数、 ΔP は膜内外の静水圧差、 σ は半透膜の完全さを表す反射係数、 C_m は膜内「平均濃度」を表す。 C_m は膜の両側の濃度の対数平均か相加平均を用いる⁵⁾が、直観的に考えて、体積流の絶対値が大きいときには流れの上流の濃度が下流の濃度より大きく関与するように思われる。上の式は膜内のグルコース濃度に関する化学ポテンシャルが直線的に変化するという仮定のもとに導出されたものであるが、本稿では「超過取り込み」現象という定常状態から大きくはずれた状態の解析を目的とするため、まず、膜内「平均濃度」 C_m の体積流についての依存性を導出する。

Nicolis & Prigogine 「散逸構造」によれば、現象論的方程式は、分子の平均自由行程の範囲で濃度や圧力があまり変化していない場合には成立するという⁷⁾。そこで、膜をとりあえず均一な層と考え、それを十分小さな幅 δx に分割して考

え、その範囲内で現象論的方程式が厳密に成立すると仮定し、それを定常状態の制約条件のもとで結合してみよう。つまり、

$$J_v = L_p' [\delta x \cdot \partial P / \partial x + \sigma' RT \delta x \cdot \partial C / \partial x], \quad (2a)$$

$$J_s = C(x) \cdot (1 - \sigma') J_v - \omega' RT \delta x \cdot \partial C / \partial x, \quad (2b)$$

ただし $C(0) = C_{out}$, $C(\Delta x) = C_{in}$, $P(\Delta x) - P(0) = \Delta P$ である。ここで x は膜の外側表面から測った位置 ($0 < x < \Delta x$, Δx は膜の厚さ)、 $\delta x \cdot \partial P / \partial x$ と $\delta x \cdot \partial C / \partial x$ は δx の幅での静水圧差と濃度差を表す。 $C(x)$ は位置 x でのグルコースの膜内濃度そのものではなく、位置 x に微小な空隙を仮想的にあけたときにそこを満たす溶液の濃度と考えねばならない。この考え方は、現象論的方程式の摩擦論的解釈の際に、すでに用いられたものである⁵⁾。なお、この式が拡散方程式の flux を表していると考え、第2式の J_v に第1式の右辺を代入すれば、溶質濃度が高いときには、 $\partial C / \partial x$ の係数（拡散係数）は負になりうる。反射係数 σ' 、拡散の係数 ω' 、それに膜内外の濃度の比（分配係数）は相関があるが、 $C(x)$ はそれほど高くはならず、 $C(x)(1 - \sigma')\sigma'$ は ω' よりも小さいと仮定する。

これらの体積流と溶質流が位置によらず定常となるとき、体積流と容積流は次のように表せる。

$$J_v = L_p [-\Delta P + \sigma \Delta \pi], \quad (3a)$$

$$J_s = (1 - \sigma) J_v [C_{out} - (C_{in} - C_{out}) / (\epsilon - 1)], \quad (3b)$$

$$\epsilon = \exp [(1 - \sigma) J_v / \omega RT], \quad (3c)$$

ただし $L_p = L_p' \delta x / \Delta x$, $\omega = \omega' \delta x / \Delta x$, $\sigma = \sigma'$ である。こうして拡張された体積流の式は、もとの Kedem - Kachalsky の式 (1a) と完全に一致する。溶質流の式 (3b) は J_v が $+\infty$ ならもとの式 (1b) で $C_m = C_{out}$ とした場合に、 $-\infty$ なら $C_m = C_{in}$ とした場合に一致し、体積流が急なときには「平均濃度」が上流の濃度に近づくという直観に合致する。 J_v が小さく、濃度差 $(C_{out} - C_{in}) / C_{out}$ が小さいときには、式 (3b) の ϵ を 2 次の項まで近似し、部分分数分解して整理すればもとの式 (1b) に一致する。

溶質流の式 (3b) は、次のような拡散方程式の定常解としても導くことができる。

$$G_t = D_c G_{xx} - F_c J_v G_x, \quad (4a)$$

$$G(0) = B C_{out}, \quad G(\Delta x) = B C_{in} \quad (\text{境界条件}) \quad (4b)$$

ここで、 D_c は拡散係数、 F_c は体積流により流される溶質の係数を表す。 $G(x, t)$ は膜内の溶質濃度で、一般に膜外濃度より

低く、その分B という分配「定数」をかけている。定常解は

$$G(x) = [B(C_{in} - C_{out}) \exp(F_c J_v x / D_c) - B(Q_c C_{in} - C_{out})] \\ \div (Q_c - 1), \quad (5a)$$

$$Q_c = \exp(F_c J_v \Delta x / D_c). \quad (5b)$$

と表せる。これより、溶質流 J_s は

$$J_s = B F_c J_v [C_{out} - (C_{in} - C_{out}) / (Q_c - 1)] \quad (6a)$$

と表される。ここでパラメーターの関係を

$$\sigma = 1 - B F_c, \quad \omega R T = B D_c / \Delta x, \quad (6b)$$

のように定めれば、式(6a)は、(3b)の式と完全に一致する。

こうして、体積流が急な場合にも適用できる形に Kedem-Kachalsky 方程式が拡張できた。次節では、この式を用いて細胞の体積変化と細胞内グルコース量の時間変化を記述する力学モデルを提案し、その解の挙動から「超過取り込み」現象が説明しうるか否かを調べてみる。

2. 細胞体積と細胞内グルコース量の経時変化

前節で、我々は体積流が大きな場合も解析できるように、現象論的方程式を拡張した式を得た。体積流と溶質流によって、細胞全体の体積とグルコース量が増加してゆくはずである。体積流と溶質流の式は拡散方程式の定常解の形で与えられているが、細胞の体積やグルコース量の変化に比べ、速やかに定常状態に達すると期待できるだろう。超過取り込みは1分から数十分程度で起こる現象であり、神経膜電位のovershootのような1ミリ秒程度の現象より遅い。ここでは簡単のために、体積流と溶質流の定常流の式によって細胞体積と細胞内グルコース量の時間変化のダイナミクスを記述しよう。

細胞内に流れ込む流束の総和は、 J_v と J_s に細胞膜の表面積 A をかければよい。けれども、(1a)式や(3a)式で与えた静水圧差が細胞の体積とともに変化することに注意すべきである。いま簡単のために、グルコース以外の物質は細胞膜を透過しないと考え、その非透過性物質の細胞内の総量を U とする⁸⁾。細胞体積を V とすれば、非透過性物質の細胞内濃度は U/V である。これは膜内外の浸透圧差に影響を及ぼす。したがって、静水圧差 ΔP は次のように表せる。

$$\Delta P = RT[\theta + U/V], \quad (7a)$$

ここで θ は細胞外の非透過正物質の濃度や膜自身の張力を反映した値であり、とりあえず当面は定数と置く。式(3a)及び(3b)より細胞体積 V と細胞内グルコース量 S の時間変化は、

$$dV/dt = A(V)L_p [-RT\theta + RTU/V + \sigma RT(S/V - C_{out})], \quad (8a)$$

$$dS/dt = (1 - \sigma)[C_{out} - (S/V - C_{out})/(\epsilon - 1)]dV/dt \quad (8b)$$

ただし $\epsilon = \exp[(1 - \sigma) \cdot dV/dt / \omega RTA]$ は、(3c)式をかき直したものである。表面積 A は生理学的には一定と仮定して差し支えないが、数学的には体積とともに変化しても上の力学系の性質に大差はない。これより、定常状態(V^* , S^*)は

$$V^* = U/\theta, \quad (9a)$$

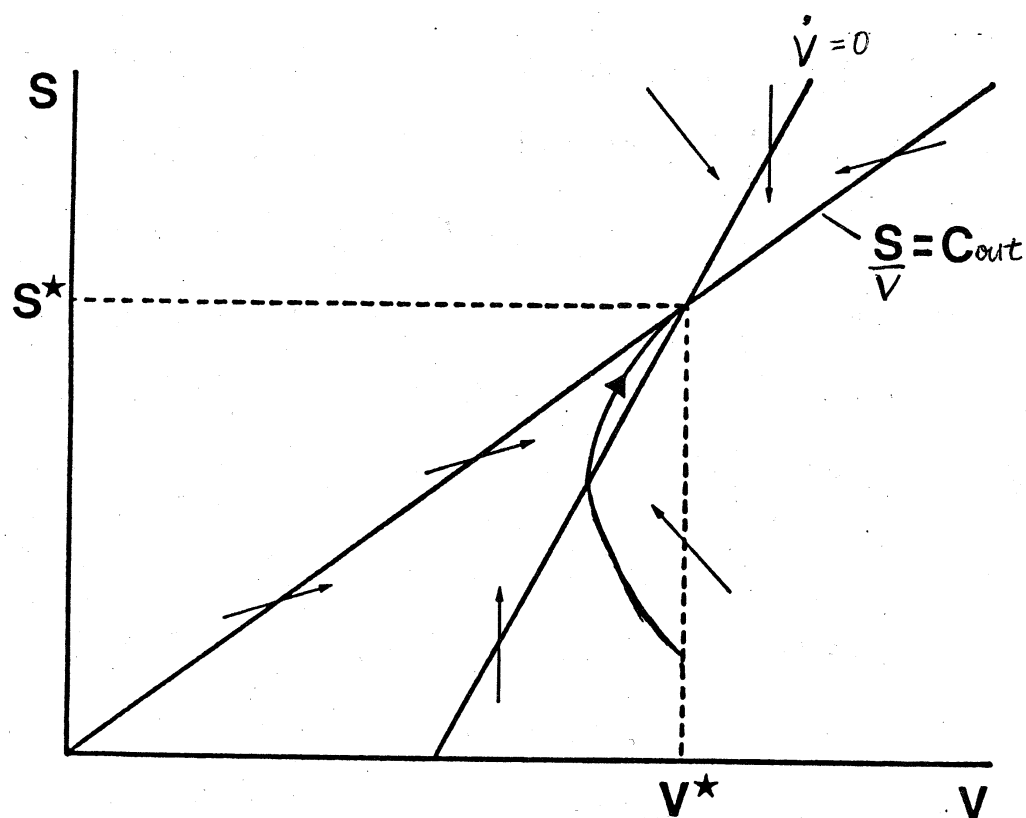
$$S^* = UC_{out}/\theta. \quad (9b)$$

と表される。すなわち定常状態におけるグルコース濃度 $C_{in} = S^*/V^*$ は外液の濃度 C_{out} に一致する。これは、このモデルで膜が不完全半透膜であり、能動輸送や反応によるグルコース消費・生産を考慮していないことから直観的に理解できる。

さらに、体積の定常値 V^* は外液のグルコース濃度によらず一定となる。つまり、体積は一時的には変化しても最終的には一定の値に落ち着く（非透過性物質の外液濃度を上げれば体積の定常値は下がる）。式(8a)を見ればわかるように、 θ が溶質濃度に左右されるか、能動輸送や細胞内反応系などを考慮して定常状態で C_{in} と C_{out} が異なるような状況になれば、半透過性物質でも体積の定常値は外液濃度に左右される。

上の力学系で定常状態に達する過程で、体積及びグルコース濃度の overshoot 現象が出現しうるかを調べてみよう。図1は力学系(8)の相空間である。まず、 dV/dt が正になるのは、 $\sigma S > [\theta + \sigma C_{out}]V - U$ のときであり、かつそのときに限られる。次に $C_{out} = S/V$ の線上で $d(S/V)/dt$ が正になるのは、 $\sigma(dV/dt) < 0$ のときであり、かつそのときだけである。(1a)式の反射係数 σ は0.8から0.9程度という実験結果があり⁵⁾、このことから、グルコース濃度と細胞体積が同時に overshoot を起こすとすれば、力学系(8)からは説明できない。

グルコース濃度と細胞体積の時間変化は同時に測定されたものではないが、「超過取り込み」現象は体積が減少している過程で濃度が overshoot を起こすものではないらしい。それゆえ、体積とグルコース濃度がともに増加して一時的に定常値を超す可能性を数学的に追究してみよう。



3. 担体輸送モデル

前節までの議論は、現象論的方程式をもとにして膜の両側のグルコースの濃度差が大きい場合に拡張したものであった。そのため、膜の外側の溶質濃度を一様と仮定し、生体膜の構造を具体的に考慮していなかった。まず、当然のことながら、外液中でも溶質の拡散は必ずしも無限に速くはない。そのため膜の外側にある幅の外液の層を考え、そこでは溶液濃度は一定ではないと考えるモデルが提出されている。体積流（水の流れ）に引きずられて溶質が膜表面でせきとめられ、その

結果膜表面付近で溶質濃度が増し、下流の膜表面付近では逆に溶質濃度が低くなるようすが拡散方程式で記述できる。この「せきとめた」膜の両側の溶質の濃度差が大きいほど、膜を透過するグルコース量は増える。これを「淀み層」モデル (unstirred layer model) という⁹⁾。このモデルでデータを説明するためには、 $100\mu\text{m}$ 程度のきわめて厚い幅の淀み層を仮定せざるを得ず⁹⁾、細胞膜の幅 $0.1\mu\text{m}$ はもちろん、赤血球の長径 $8\mu\text{m}$ よりも大きくなってしまい、現実的ではない。

生体膜は均一ではない。生体膜は脂質二重層という構造を持ち、その膜を貫通する形で蛋白質が存在する。しかも、水分子は脂質二重層を比較的容易に透過するが、グルコースなどの分子量の大きな非電解質やイオンは、蛋白質を除去した人工の脂質二重層を容易に透過しない (水の10万分の1程度) ことが知られている。したがって、グルコースの膜透過を解析する以上、蛋白質を通した透過性を考慮したモデルをたてる必要がある。

一般に、生体膜を物質が透過する際には、(1) 脂質二重層を直接透過するもの、(2) 膜内蛋白質内の通路 (チャンネル) を通るもの、(3) 膜内蛋白質に吸着して反対側で遊離するもの、同じく (4) 膜内蛋白質をイオンなどの分子が電気化学勾配に逆らって輸送される際、それと連動して移動するものが

考えられている。(1)から(3)までは受動的輸送であり、エネルギー消費を伴わないが、(4)は能動輸送と呼ばれ ATP を消費する。(3)の蛋白質はキャリアー(担体)と呼ばれ、担体がグルコースを吸着しやすければ膜内の相対グルコース濃度(ここでは、グルコース濃度と水の濃度の比のこと)が、膜外よりも高くなりうるかもしれない。

もし能動輸送が「超過取り込み」の主要因ならば、死んだ細胞、たとえば赤血球ではよく作られているが、膜だけ残して細胞質を抜き取ったゴーストと呼ばれるものでは、「超過取り込み」はけっして見られないであろう。ここでは、死んだ細胞でも起こりうるという立場から、担体輸送モデルによって説明できるか否かを考えてみよう。なお、吸着は溶質1分子ずつ独立に生じ、担体どうし、溶質分子どうしの協同現象のようなものも考慮していない。

溶質、たとえばグルコースは膜の表面で担体である蛋白質に吸着する。溶質は担体に結合したまま膜内を拡散する。そして膜内外のいずれかの表面で再び解離すると仮定する。脂質二重層内では溶質と担体の複合体は安定なので、吸着・解離は膜の表面だけで起こると仮定してもそう不自然ではない(膜内でも解離するなら、反応・拡散方程式を考えなければならず、数学的にも解析が難しくなる)。このとき、膜内を

拡散するようすは、次の拡散方程式で記述できる。

$$\frac{\partial Z}{\partial t} = D_Z \cdot \frac{\partial^2 Z}{\partial x^2} - F_Z J_V \cdot \frac{\partial Z}{\partial x}, \quad (10a)$$

$$\frac{\partial E}{\partial t} = D_E \cdot \frac{\partial^2 E}{\partial x^2} - F_E J_V \cdot \frac{\partial E}{\partial x}, \quad (10b)$$

ただし、境界（膜表面）上で

$$J_{so} = (-D_Z \partial Z / \partial x + F_Z J_V Z) = -(-D_E \partial E / \partial x + F_E J_V E) \quad (10c)$$

$$J_{so} = k_{in} [Z(0, t) C_{in} - K_{in} E(0, t)] \quad \text{於 } x=0 \quad (10d)$$

$$J_{so} = k_{out} [Z(\Delta x, t) C_{out} - K_{out} E(\Delta x, t)] \quad \text{於 } x=\Delta x \quad (10e)$$

$$\int (Z+E) dx = Y \Delta x, \quad (10f)$$

である。ここで $Z(x, t)$ と $E(x, t)$ は時刻 t 、位置 x における単独の担体と溶質と結合した担体の濃度、 D_Z と D_E は Z と E の拡散定数、 F_Z と F_E は体積流 J_V による Z と E の「流されやすさ」の係数、 Y は担体の膜内平均濃度を表す。 k_{in} と k_{out} は膜の内側表面と外側表面における吸着の「反応速度係数」、 K_{in} と K_{out} は同じく「解離定数」を表す。これらの定数が膜の両側で異なる

理由としては、膜は内側が負に帯電していてイオン濃度の差によって吸着の効率が異なりうること、生体膜は外側に糖脂質の「衣」があり、内側は蛋白質で裏打ちされていること（これも先程とは別の意味で「淀み層」の生理学的根拠を与える）、また膜を貫通する蛋白質にも構造上の非対称性が期待されることがあげられる。なお、この解離定数の非対称性は、能動輸送の粗いモデルとしても応用できる。

「超過取り込み現象」そのものにも非対称性が認められている。すなわち、細胞を高濃度の外液にさらすと定常値よりいったん細胞体積や溶質濃度が高くなるが、逆に低濃度の外液にさらしても定常値よりそれらが低くなることはなく、単調に低下して定常に達する⁹⁾。このことは確かに膜の非対称性が「超過取り込み」現象に関与していることを強く示唆する。けれども、対称な構造でも「超過取り込み」現象がおきるかもしれない。それはおそらく実験により確認できることである。ここでは数学的により興味深いと思われる対称な構造から「超過取り込み」現象の可能性を追究してみよう。すなわち、 $k_{in}=k_{out}=k$ 、 $K_{in}=K_{out}=K$ と仮定する。さらに、反応は拡散に比べて十分に速いと考え、 k を無限大と仮定する。

この拡散方程式(10)の定常解は代数的に求められ、そのときの溶質の流束 J_{s0} は、

$$J_{so} = Y \Delta x F_z F_E^2 (Q_E C_{out} - Q_Z C_{in}) J_v^2 / \Omega,$$

ただし、

$$Q_Z = \exp(F_Z J_v \Delta x / D_Z), \quad Q_E = \exp(F_E J_v \Delta x / D_E), \quad (11b)$$

$$\begin{aligned} \Omega = & F_E D_Z (Q_Z - 1) [K (Q_E - 1) + (F_E / F_Z) \cdot (Q_E C_{out} - C_{in})] \\ & + F_Z D_E (Q_E - 1) [Q_Z C_{in} - C_{out} + (F_E / F_Z) \cdot C_{in} C_{out} (Q_Z - 1) / K] \\ & + [1 - (F_E / F_Z)] (Q_E C_{out} - Q_Z C_{in}) F_Z F_E J_v \Delta x. \end{aligned} \quad (11c)$$

である。なお、膜の表面での担体の濃度は、

$$E(0, t) = Z(0, t) C_{in} / K_{in} \quad (11d)$$

$$E(\Delta x, t) = Z(\Delta x, t) C_{out} / K_{out} \quad (11e)$$

である。 J_v が十分小さいとき、定常流は

$$J_{so} \rightleftharpoons Y (C_{out} - C_{in}) / \Delta x [K / D_E + C_{out} C_{in} / K D_Z] \quad (12a)$$

と近似される。溶質の濃度差 $|C_{out} - C_{in}| / 2 J_v \Delta x (C_{out} + C_{in})$

と J_v がともに十分小さいときには

$$J_{so} \approx YCK (F_E/D_E - F_Z/D_Z) J_v / [C^2/D_Z + KC(1/D_E + 1/D_Z) + K^2/D_E] \quad (12b)$$

と近似される。ただし、 $C = (C_{out} + C_{in})/2$ とおいた。これより、膜の内外が対称な担体輸送モデル(10)において J_v が正のときに「超過取り込み」が生じうる条件が示唆される。担体平均濃度 Y が大きく、 $F_E/D_E - F_Z/D_Z$ が正のときに J_{so}/J_v は溶質濃度 C を超えることができる。たとえば、溶質と結合した担体の方が担体単独のときよりも体積流に引きずられやすい方がよく ($F_E > F_Z$)、体積流がないときの拡散はそれに比べて単独のときの方が迅速 ($D_E < D_Z$) な方が生じやすい。

体積流に引きずられることは考慮されていないが (Z や E の x について一階微分するような項がない)、2コンパートメント型の拡散による担体輸送モデルは、すでに生理学者によって考えられていた^{10) 11)}。彼らによれば、溶質と結び付いた担体の方が拡散定数が高いと主張されている。この主張は本稿の結果にそぐわないが、それは彼らのモデルが体積流によって運ばれることを考慮しなかったためであり、直観的にみても我々の結果の方がより正確であろう。

ただし、ここでは担体は単独のときも溶質と結合していても拡散し、特に $Z(x, t) + E(x, t)$ は位置 x とともに変化しうると仮定していた。端的に言えば、このモデルでは担体は水の流れによって下流に押し寄せられる。実際には、担体は膜を貫通する蛋白質の一基質であり、溶質が不動の基質の間を渡り動くと考えた方が妥当かもしれない¹²⁾（この場合には、担体というよりむしろチャンネルモデルと解釈される）。ある位置 x における「担体」の総量 ($Z+E$) は不変に保たれる。しかしいずれにせよ、「担体」に吸着した溶質濃度が十分高く、溶質と結合した担体の方が体積流に引きずられやすければ、膜の内外での非対称性がなくとも、担体（もしくはチャンネル）輸送モデルによって「超過取り込み」現象は説明できるように思われる。

4. 体積と溶質量変化におけるリミットサイクルの可能性

いま、「超過取り込み」の可能性を細胞内外の溶質濃度が等しいとき、 J_v が正で J_{so}/J_v が濃度 C を超える条件から導いた。細胞の体積変化と溶質濃度の経時変化を記述するためには、式(8)のように J_v を体積 V と溶質量 S で表した式と組み合わせなければならない。そこで一つ問題が残されている。も

との Kedem - Kachalsky の式(1)には、 J_v と J_s に共通のパラメター σ がある。この2つの σ が同じ値を持つことは、Onsagarの相反定理からくる要請である。我々はいま、担体輸送モデルによって、 J_s の式を書き換えたのだから、(6b)式で行なったように、 σ に対応する量を我々のモデルのパラメターで表さなくてはならない。

(12b)式をもとに(1b)式に対応する σ と ω を表すと、

$$1 - \sigma \approx \frac{YK(F_E/D_E - F_Z/D_Z)}{C^2/D_Z + KC(1/D_E + 1/D_Z) + K^2/D_E}, \quad (13a)$$

$$\omega RT \approx \frac{Y}{\Delta x [K/D_E + C_{out}C_{in}/KD_Z]}. \quad (13b)$$

となる。さて、ここでいう σ は、「超過取り込み」がおきる条件のもとでは必ず負になる。つまり、(13a)式の右辺が1より大きいときにのみ「超過取り込み」が生じる。しかし前にも述べたように、 σ は測定されており、0よりはるかに大きい。この点をどう説明すべきだろうか？

反射係数 σ の測定方法は2通り知られている。それは式で表すと、

$$-\sigma = (\Delta P / \Delta \pi) \text{ ただし } J_v=0 \text{ のとき,} \quad (14a)$$

$$-\sigma = J_v / L_p \Delta \pi \quad (14b)$$

となる。前者は、体積流がバランスするような濃度差 $\Delta \pi$ を測ることから求め、後者はある $\Delta \pi$ での体積流 J_v を測るものである。両者ともほぼ同じ値が測定され、ともに0より大きい。しかし、よくみるとこの式はともに(1a)式の σ を測ったものであり、(1b)式の σ を測ったものではない。これは、永らく体積流と溶質流が同時に測定されていなかったことと、現象論的方程式では2つの σ が等しいという理論的根拠があることに起因するものと思われる。

いま、我々は担体輸送モデルによって非電解質の透過を説明しようとしているのだから、 J_v と J_s の間に Onsagar の相反定理が成立すべき物理学的な根拠はない。したがって、グルコースの赤血球膜透過の場合に、(13a)式で与えた負の値を持つ σ を体積流の式にも当てはめるべきではない。拡散方程式モデルの欠点は、体積流 J_v をパラメーターとして与えるだけで、現象論的方程式のように連立して解ける形で書けないことである。これは(3)式と(6)式の2通りの拡張で示した通り

である。担体輸送モデルにおいて、残念ながら我々は体積流の式を拡張すべき根拠を持つ理論を知らない。

少し乱暴ではあるが、(3a)式の拡張の際にも(1a)式と体積流の式は（溶質流の式の形の変化にもかかわらず）一致したことと、(1a)式の σ が定量的に測定されるほどに確かめられていることから、体積流の式は、(1a)式をそのまま（ σ は正の値のままで）使うことにする。この場合、マクロにみれば相反定理が成立していないことになる。

それゆえ、(6)式と同様にして体積 V と溶質量 S の経時変化は次の力学系で与えられる。

$$\frac{dV}{dt} = AL_P [-RT\theta + RT \cdot \frac{U}{V} + \sigma RT (\frac{S}{V} - C_{out})] \quad (15a)$$

$$\frac{dS}{dt} = \frac{Y\Delta x F_z F_E (Q_E C_{out} - Q_z S/V)}{\Omega} \times \frac{dV}{dt}, \quad (15b)$$

ただし、 Q_E 、 Q_z 、 Ω は(11b)、(11c)式で与えてある。定常状態は(9)式と同じであり θ が定数ならば、定常体積が細胞外溶質濃度によらず不変であることに変わりはない。しかし、「超過取り込み」は説明できる。パラメター、特に担体濃度

Y の値が大きくなるにつれて、(9)式で与えられる定常状態の近傍での解のふるまいは、力学系(6)と同様に overshoot が生じないか、overshoot しても安定な結節点か、安定渦状点か、不安定渦状点になる。不安定渦状点になる場合には、計算機実験によればリミットサイクルが出現する(図2参照)。

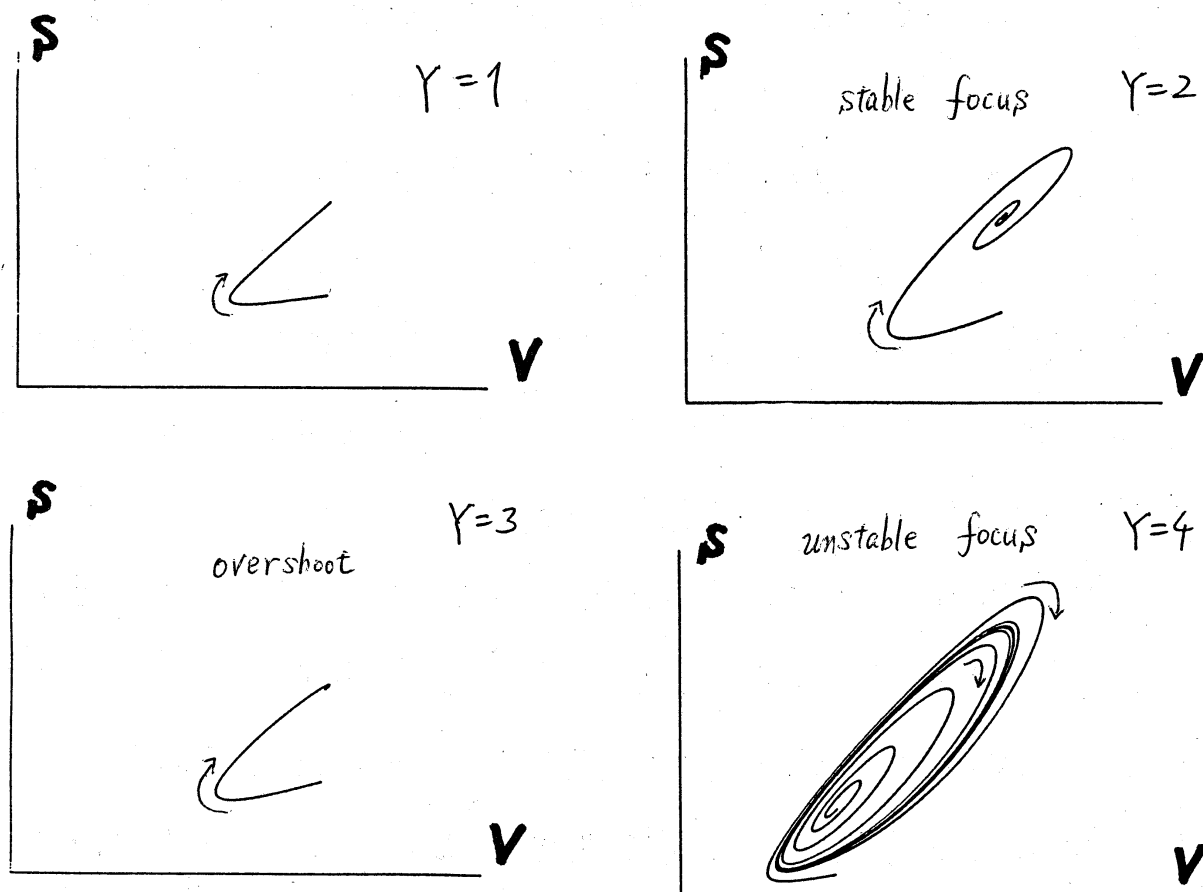


図2

5. 問題点と検証しうる点

本稿では、非電解質の細胞内への「超過取り込み」現象について、担体輸送モデルを用いて説明を試みた。対立仮説としては、「淀み層」モデル、能動輸送モデル、担体の吸着係数 K の非対称性を考慮した担体輸送モデル、そして担体は動かずに溶質だけが移動する一種のチャンネルモデルなどが考えられる。「淀み層」モデルは層の厚さをかなり大きくしないと定量的に非現実的であるという欠点をもつ。

次に、能動輸送が存在すれば、定常状態でも細胞内外のグルコース濃度が等しくないはずである。そのことは吸着係数に非対称性がある場合も同様である。細胞内外の溶質濃度が定常状態で等しいか否か？これが対称な担体輸送モデルの妥当性を検証しうる第一の指標である。

逆に能動輸送が本質的ならば、赤血球のゴーストなどを用いれば「超過取り込み」は観察されないはずである。担体の吸着係数の非対称性を仮定した説は、膜電位だけでなく膜内外の構造的な差異によっても生じうるので、ゴーストが「超過取り込み」を生じてもそれだけで能動輸送の証明にはならないが、その場合には「細胞」内外の溶質濃度が等しくないままに定常に達するはずである。ゴーストでも「超過取り込

み」が生じうるか？これが担体輸送モデルを検証しうる第二の指標である。

すでに断わったとおり、細胞膜は非対称構造を持っているし、「超過取り込み」現象にも非対称性が認められる。しかし非対称性が「超過取り込み」に必須の要因とは限らない。上の数理モデルが示すように、対称でも生じうる。内側と外側をひっくり返すゴーストは作られているが、なんらかの方法で、対称でかつ溶質を透過させる蛋白質を埋め込んだ膜を用いて実験できれば、非対称性が本質的か否かを検証しうるかもしれない。これが第三の指標である。

他にも、膜内の溶質濃度を実際に測定してみることが重要である。能動輸送などで細胞内の溶質濃度を高く保つなら、膜内濃度は必ずしも高くはならない。しかし、対称な担体輸送モデルでは、膜内の溶質の「相対」濃度が低いと「超過取り込み」は生じえない。これが第四の指標である。そして最後に、体積流の式(1a)ではなく、溶質流の式(1b)の反射係数 σ を測定することである。それにはたとえば、

$$\sigma = 1 - J_s / J_v C \quad \text{ただし} \quad C = C_{out} = C_{in}. \quad (16)$$

などの関係から、 J_v と J_s を同時に測ればよい。こうして測定

した σ が体積流から測定した σ と一致せずに負になれば、「超過取り込み」は対称な担体輸送モデルで説明しうることになる。(16)式の σ があらゆる現実的な J_v の領域で正の値を持てば、対称な担体輸送モデルで「超過取り込み」を説明することは不可能である。

生理学の現象は、必ずしも一つの要因だけで説明できるものではなく、多くは複合的な現象である。しかしこの場合には、人工膜やゴーストなどを用いて、より単純な実験設定から本質的に同じ現象が生じるか否かを検証することは可能であろう。数理モデルの役割は、あらゆる可能性を考慮した上で生理学者の常識を超えた命題を数学的に導出し、そのモデルの妥当性を検証しうる指標を明示し、生理学者の検証に委ねることにある。

謝辞 本報告書にかかれた計算をするにあたり、数学にも生理学にも無知な筆者のひとり松田は、多くの方々に本研究の欠点を指摘して頂き、モデルを改変する上でも貴重な助言を頂いた。特に、生理学的には上坂伸宏、飯野正昭、芦田廣の三氏に、数学的には中島久男、高橋勝雄、難波利幸の三氏に感謝する。まだまだ誤りも多く含まれているかもしれないが、その責任はすべて筆者にあることはいうまでもない。

引用文献

- ¹⁾ Rosenberg, T. and Wilbrandt, W. 1957. Uphill transport induced by counterflow. *J. Gen. Physiol.* 41, 289.
- ²⁾ Baker, G. F. and Widdas, W. F. 1973. The asymmetry of the facilitated transfer system for hexoses in human red cells and the simple kinetics of a two component model. *J. Physiol.* 231, 143-165.
- ³⁾ Heinz, E. and Weinstein, A. M. 1984. The overshoot phenomenon in cotransport *Bioch. Biophys. Acta*, 776, 83-91.
- ⁴⁾ Kedem, O. and Katchalsky, A. 1958, "Thermodynamical analysis of the permeability of biological membranes to non electrolytes". *Biochim. Biophys. Act* 27, 229-246.
- ⁵⁾ Katchalsky, A. and Curran, P. F. 1965. Nonequilibrium thermodynamics in biophysics. Harvard Univ. Press, Cambridge.
- ⁶⁾ Barry, P. H. and Diamond, J. M. 1984. "Effects of unstirred layers on membrane phenomena. *Amer. Physiol. Soc.* 64, 763-872.

- ⁷⁾ Nicolis, G. and Prigogine, I. 1977. "Self-organization in nonequilibrium systems from dissipative structures to order through fluctuations", John Wiley and Sons, Inc., New York.
- ⁸⁾ 品川嘉也 1983. Overshoot Uptakeの解析, 膜, 8:204-211
- ⁹⁾ Schafer, J. A. and Andreoli, T. E. 1986. Principles of water and nonelectrolyte transport across membranes in "Physiology of Membrane Disorders", 2nd Ed. eds. T. E. Andreoli et al., Plenum Med. Book, NY. 177-190.
- ¹⁰⁾ Levine, M. and Oxender, D. L. and Stein, W. D. 1965. The substrate-facilitated transport of the glucose carrier across the human erythrocyte membrane. Biochim. Biophys. Acta 109, 151-163.
- ¹¹⁾ Mawe, R. C. and Hempling, H. G. 1965. The exchange of C^{14} glucose across the membrane of the human erythrocyte. J. Cell Comp. Physiol. 66, 95-104.
- ¹²⁾ 上坂伸宏・品川嘉也 1979. 赤血球膜の糖輸送と浸透圧挙動, 生物物理 19:15-27.